

THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re Application of:)
VOELKEL et al.) New Applications
Serial No. Not Assigned)
Filed:)

10/076514
02/19/02
U.S. PTO
J1050

TITLE: CRYSTALLINE CHOLINE ASCORBATE

CLAIM TO PRIORITY

Hon. Commissioner of Patents
and Trademarks
Washington, D.C. 20231

Sir:

The benefit of the filing date of the following prior foreign application filed in Germany under the International (Paris) Convention for the Protection of Industrial Property (Stockholm Act July 14, 1967) is hereby requested and the right of priority provided in 35 U.S.C. 119 is hereby claimed.

Germany: 101 09 073.0

Filed : February 23, 2001

A certified copy of the priority documents is attached.

Respectfully submitted,

KEIL & WEINKAUF

HBKeil

Herbert B. Keil
Reg. No. 18,967

1101 Connecticut Avenue, N.W.
Washington, D.C. 20036
(202) 659-0100

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



1050 U.S. PRO
10/076514
02/19/02

Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 101 09 073.0

Anmeldetag: 23. Februar 2001

Anmelder/Inhaber: BASF Aktiengesellschaft, Ludwigshafen/DE

Bezeichnung: Kristallines Cholinascorbat

IPC: C 07 C, C 07 D und A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 27. November 2001
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Dzierzon

Patentansprüche

1. Kristallines Cholinascorbat
- 5
2. Kristallines Cholinascorbat nach Anspruch 1 in Form kristallwasserfreier Kristalle.
- 10
3. Kristallines Cholinascorbat nach einem der Ansprüche 1 oder 2, wobei die Beugungslinien bei $d = 3,80 \text{ \AA}$ und $4,55 \text{ \AA}$ die intensivsten im Bereich zwischen $3,40$ und $4,70 \text{ \AA}$ im 2Θ -Röntgen-Pulverdiffraktogramm ist.
- 15
4. Kristallines Cholinascorbat nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Intensitätsverhältnis der Beugungslinien bei $d = 3,80 \text{ \AA}$ und $d = 4,55 \text{ \AA}$ mindestens 0,5 beträgt.
- 20
5. Kristallines Cholinascorbat nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Intensitätsverhältnis der Beugungslinien bei $d = 3,80 \text{ \AA}$ und $d = 4,67 \text{ \AA}$ mindestens 0,4 beträgt.
- 25
6. Verfahren zur Herstellung von kristallinem Cholinascorbat durch Umsetzung von Ascorbinsäure mit Trimethylamin und Ethylenoxid, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktion im Temperaturbereich von -10°C bis 40°C durchgeführt wird.
- 30
7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktion in Gegenwart eines mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittels durchgeführt wird.
8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Kristallisation von Cholinascorbat in dem für die Reaktion verwendeten Lösungsmittel erfolgt.
- 35
9. Cholinascorbat, erhältlich nach einem Verfahren, definiert gemäß einem der Ansprüche 6 bis 8.
10. Verwendung von Cholinascorbat, definiert gemäß einem der Ansprüche 1 oder 9, zur Herstellung von Arzneimitteln.
- 40
11. Verwendung von Cholinascorbat, definiert gemäß einem der Ansprüche 1 oder 9, als Zusatz in Lebensmitteln, Tierfuttermitteln oder als Komponente in Nahrungsergänzungsmitteln.

Kristallines Cholinascorbat

Beschreibung

5

Die Erfindung betrifft kristallines Cholinascorbat, insbesondere Cholinascorbat in Form kristallwasserfreier Kristalle, Verfahren zu ihrer Herstellung und deren Verwendung.

10 Cholin $\{[(\text{H}_3\text{C})_3\text{N}^+ - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{OH}] \text{OH}^-\}$ ist der basische Bestandteil der Phospholipide vom Phosphoglyceridtyp und im Pflanzen- und Tierreich weit verbreitet. Cholin fungiert als wichtiger Faktor bei biochemischen Prozessen, z.B. bei Methylierungen. Sein Mangel führt bei Tieren zur Bildung der Fettleber.

15

Cholin wird hauptsächlich in Form von Cholinchlorid oder Cholinbitartrat in Arzneipräparaten gegen Arterienverkalkung und Leberparenchymenschäden eingesetzt. In der Tierernährung stellt Cholinchlorid einen bedeutenden Futtermittelzusatzstoff dar.

20

Cholinsalze organischer Säuren, wie z.B. das oben genannte Cholinbitartrat, oder Cholinsalicylat, Cholinhydrogencitrat sowie Cholinascorbat werden u.a. beschrieben in EP-A-0 812 821.

25 Die Synthese von Cholinascorbat ist Gegenstand von US 2,823,166 und CH 490322. Die in diesen Patentschriften beschriebenen Herstellverfahren liefern jedoch ein Cholinascorbat, das sich nur als hochviskoses Öl isolieren lässt, deren Reinheit und Stabilität für die Anwendung im Lebensmittel- und pharmazeutischen Bereich 30 nicht immer ausreichend ist. Ferner führt die Verwendung eines solchen Öls als Tierfuttermittel oder als Zusatzstoff beispielsweise in Multivitamintabletten häufig zu anwendungstechnischen Problemen.

35 Es war daher die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine stabile und hochreine Form von Cholinascorbat bereitzustellen, die die oben genannten Nachteile des Standes der Technik nicht aufweist.

Diese Aufgabe wurde gelöst durch die Bereitstellung von 40 kristallinem Cholinascorbat, bevorzugt von Cholinascorbat in Form kristallwasserfreier Kristalle.

Die erfindungsgemäßen Kristalle wurden einer Röntgenbeugungsanalyse mit Cu K-alpha-Strahlung unterzogen.

45

Das erfindungsgemäße Kristallisat weist als intensivste Linie im 2 Θ-Röntgen-Pulverdiffraktogramm im Bereich zwischen 3,40 und 4,70 Å eine Linie bei $d = 3,80$ Å aus.

5 Das erfindungsgemäße kristalline Cholinascorbat weist außerdem ein Intensitätsverhältnis der Beugungslinien bei $d = 3,80$ Å und $d = 4,55$ Å von mindestens 0,5, bevorzugt mindestens 0,6, besonders bevorzugt von mindestens 0,7 sowie bei $d = 3,80$ Å und $d = 4,67$ Å von mindestens 0,4, bevorzugt mindestens 0,5, besonders bevorzugt 10 von mindestens 0,6 auf.

Neben den Beugungslinien bei $d = 3,80$ Å, 4,55 Å und 4,67 Å weist das Kristallisat weitere Linien bei $d = 3,46$ Å, 3,78 Å, 6,91 Å, 8,49 Å und 10,29 Å auf.

15 Die im Rahmen der Erfindung beanspruchten Cholinascorbat-Kristalle weisen eine Reinheit von > 98%, bevorzugt > 99%, besonders bevorzugt > 99,5% auf. Im Gegensatz zu dem als Öl vorliegenden Cholinascorbat sind die erfindungsgemäßen Kristalle nur schwach 20 hygroskopisch.

Das kristalline Salz zeichnet sich dadurch aus, daß es zwei für die Human- und Tierernährung wichtige Wirkstoffe in einem Molekül in stabiler, hochreiner und gut bioverfügbarer Form vereint.

25 Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung von kristallinem Cholinascorbat durch Umsetzung von Ascorbinsäure mit Trimethylamin und Ethylenoxid, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktion im Temperaturbereich von -20°C bis 80°C, bevorzugt 30 -10°C bis 40°C, besonders bevorzugt im Temperaturbereich von 0°C bis 30°C durchgeführt wird.

Das Verfahren ist ferner dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktion in einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel oder in 35 einer Mischung aus Wasser und einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittels durchgeführt wird. Der Wasseranteil im Lösungsmittel kann zwischen 0 und 50 Gew.-%, bevorzugt zwischen 0 und 10 Gew.-% liegen.

40 Als wassermischbare Lösungsmittel sind vor allem wassermischbare, thermisch stabile, flüchtige, nur Kohlenstoff, Wasserstoff und Sauerstoff enthaltene Lösungsmittel wie Alkohole, Ether, Ester, Ketone und Acetale gemeint. Bevorzugt verwendet man solche Lösungsmittel, die mindestens zu 10% wassermischbar sind, einen 45 Siedepunkt unter 200°C aufweisen und/oder weniger als 10 Kohlenstoffe haben. Besonders bevorzugt werden Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol, 1,2-Butandiol-1-methylether, 1,2-Propan-

diol-1-n-propylether, Tetrahydrofuran oder Aceton verwendet. Ganz besonders bevorzugt seien Methanol und Ethanol genannt.

Das Molverhältnis der Reaktionspartner Trimethylamin : Ascorbinsäure : Ethylenoxid liegt im Bereich von 0,9 - 1,1 : 0,9 - 1,1 : 0,9 - 2,0, bevorzugt im Bereich von 1 : 1 : 1,5, besonders bevorzugt im Bereich von 1 : 1 : 1,2.

Eine besondere Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens 10 ist dadurch gekennzeichnet, daß die Kristallisation von Cholinascorbat in einem der oben genannten, für die Reaktion verwendeten Lösungsmittel erfolgt.

Es ist auch möglich, zunächst Trimethylamin und Ethylenoxid in 15 einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel oder in einer Mischung aus Wasser und einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittels bei Temperaturen im Bereich von -20°C bis 80°C, bevorzugt -10°C bis 40°C, besonders bevorzugt im Temperaturbereich von 0°C bis 30°C umzusetzen und diese Lösung anschließend 20 durch Zugabe einer stöchiometrischen Menge an Ascorbinsäure in Cholinascorbat zu überführen und auszukristallisieren.

Als weitere mögliche Herstellvariante lässt sich auch Cholinchlorid mit Natriumascorbat in einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel oder in einer Mischung aus Wasser und einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittels bei Temperaturen im Bereich von -20°C bis 80°C, bevorzugt -10°C bis 40°C, besonders bevorzugt im Temperaturbereich von 0°C bis 30°C zu kristallinem Cholinascorbat umsetzen. Das dabei gebildete Natriumchlorid wird 30 vor dem Auskristallisieren des Wertproduktes abfiltriert. In Gegenwart eines basischen, Chlorid-selektiven Ionenaustauschers lässt sich darüberhinaus die Bildung des Nebenprodukts NaCl vermeiden.

35 Gegenstand der Erfindung ist außerdem kristallines Cholinascorbat, erhältlich nach einem der o.g. Verfahren.

Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung von kristallinem Cholinascorbat zur Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere 40 von Präparaten zur Bekämpfung von Leberzirrhose oder anderen Lebererkrankungen.

Gegenstand der Erfindung ist ebenfalls die Verwendung von kristallinem Cholinascorbat als Zusatz in Lebensmitteln, Tierfuttermitteln oder als Komponente in Nahrungsergänzungsmitteln, bei- 45

spielsweise in Multivitaminpräparaten wie Tabletten oder Gelatinekapseln.

Anhand der folgenden Beispiele soll das erfindungsgemäße kristalline Cholinascorbat, deren Herstellverfahren sowie deren Verwendung näher erläutert werden.

Beispiel 1

10 0,2 mol Trimethylamin in Methanol (25 Gew.-%ig) wurden unter Kühlung auf 0°C mit 0,2 mol Ascorbinsäure versetzt. In diese Mischung wurden 0,2 mol Ethylenoxid so eingegast, daß die Reaktionstemperatur 0-5°C nicht überstieg. Nach Reaktionsende wurde der Reaktor mit Stickstoff gespült und bei einer Temperatur zwischen 0 und 5°C 15 weiter gerührt. Das gebildete Cholinascorbat kristallisierte aus der Reaktionsmischung aus, wurde abfiltriert, mit Methanol gewaschen und zur weiteren Aufreinigung erneut in Methanol umkristallisiert. Man erhielt farblose Kristalle in einer Ausbeute von 80% mit einem Schmelzpunkt zwischen 123,5° und 124,4°C. Mittels Elementaranalyse, ¹³C-NMR-Spektroskopie und Einkristallstrukturanalyse wurde das Kristallisat als Cholinascorbat (wasserfrei) charakterisiert.

Figur 1 zeigt ein Röntgen-Pulverdiffraktogramm des nach Beispiel 25 1 hergestellten kristallinen Cholinascorbats (gemessen mit Siemens Diffraktometer D5000, Messung in Reflexion).

Beispiel 2

30 0,3 mol Trimethylamin in Methanol (25 Gew.-%ig) wurden unter Kühlung auf 0°C mit 0,3 mol Ascorbinsäure versetzt. In diese Mischung wurden 0,45 mol Ethylenoxid so eingegast, daß die Reaktionstemperatur 0-5°C nicht überstieg. Nach Reaktionsende wurde der Reaktor mit Stickstoff gespült und bei einer Temperatur zwischen 0 und 5°C 35 weiter gerührt. Das gebildete Cholinascorbat kristallisierte aus der Reaktionsmischung aus, wurde abfiltriert, mit Methanol gewaschen und zur weiteren Aufreinigung erneut in Methanol umkristallisiert. Man erhielt farblose Kristalle in einer Ausbeute von 85% mit einem Schmelzpunkt zwischen 123,5° und 124,4°C.

40

Beispiel 3

0,2 mol Trimethylamin in Methanol (25 Gew.-%ig) wurden unter Kühlung auf 0°C mit 0,2 mol Ascorbinsäure und 6 Gew.-% Wasser ver-45 setzt. In diese Mischung wurden 0,2 mol Ethylenoxid so eingegast, daß die Reaktionstemperatur 0-5°C nicht überstieg. Nach Reaktionsende wurde der Reaktor mit Stickstoff gespült und bei einer Tem-

5

peratur zwischen 0 und 5°C weiter gerührt. Das gebildete Cholina-
scorbat kristallisierte aus der Reaktionsmischung aus, wurde ab-
filtriert, mit Methanol gewaschen und zur weiteren Aufreinigung
erneut in Methanol umkristallisiert. Man erhielt farblose Kri-
stalle mit einem Schmelzpunkt von 124°C.

Beispiel 4

Multivitamintablette folgender Zusammensetzung:

10

β-Carotin	5 mg
Vitamin E	10 mg
Vitamin C	60 mg
Vitamin D	1,2 mcg
15 Thiamin	1,4 mg
Riboflavin	1,6 mg
Pyridoxin HCl	2,2 mg
Vitamin B ₁₂	1 mcg
Niacin	18 mg
20 Pantothensäure	6 mg
Folsäure	200 mcg
Biotin	150 mcg
Cholinascorbat*	1,2 mg
Magnesium	100 mg
25 Zink	15 mg
Mangan	2,5 mg
Selen	62 mcg

* hergestellt nach Beispiel 1

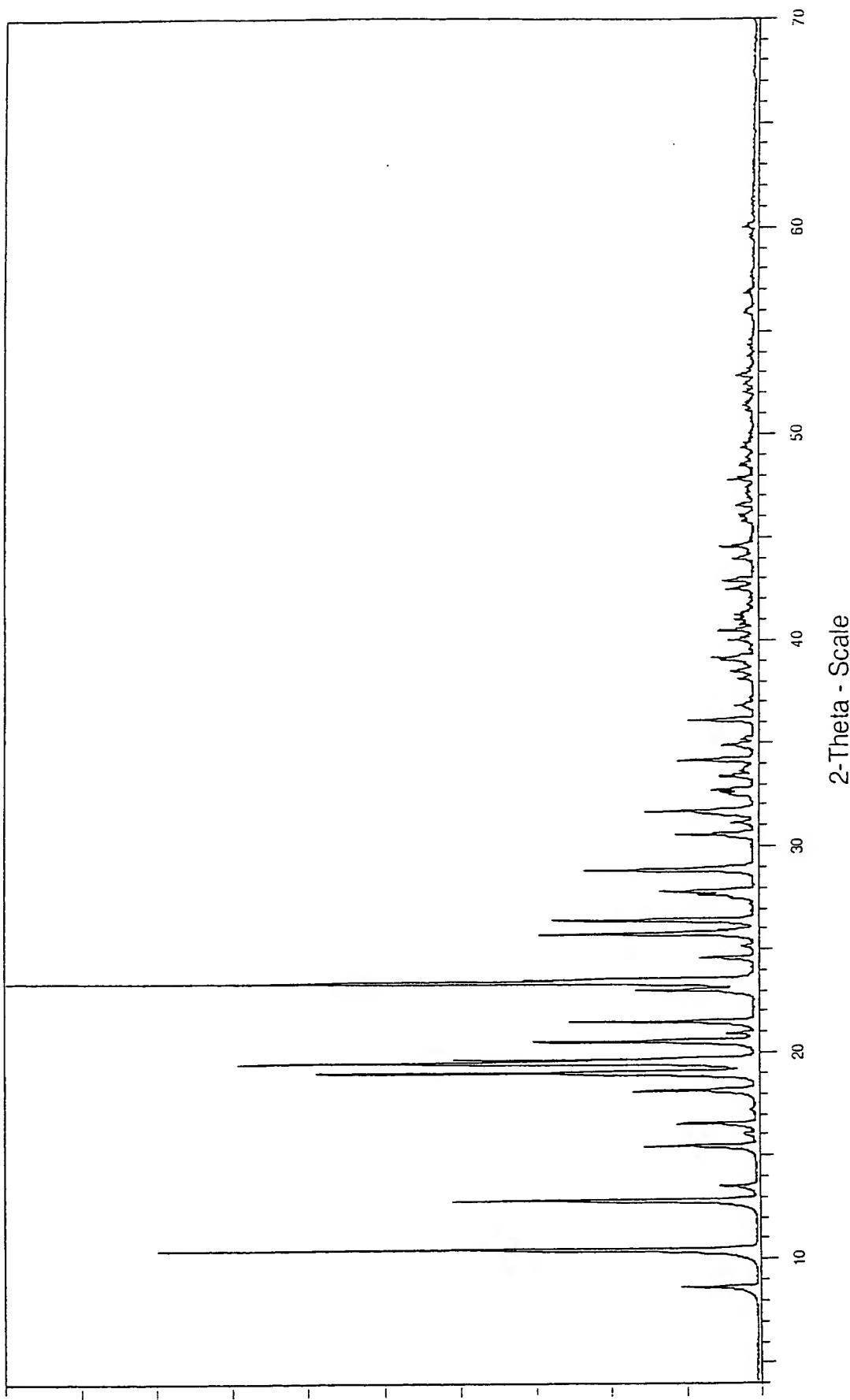
30

35

40

45

Figur 1



Kristallines Cholinascorbat

Zusammenfassung

5

Die Erfindung betrifft kristallines Cholinascorbat, insbesondere Cholinascorbat in Form kristallwasserfreier Kristalle, Verfahren zu ihrer Herstellung und deren Verwendung.

10

15

20

25

30

35

40

45